

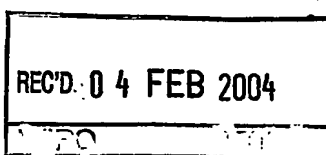
PC/EPUS / 13483

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Rec'd PCT/PTO 20 MAY 2005

10/535710

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 58 669.1

Anmeldetag: 13. Dezember 2002

Anmelder/Inhaber: BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen/DE

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von Benzophenonen

IPC: C 07 C 45/46

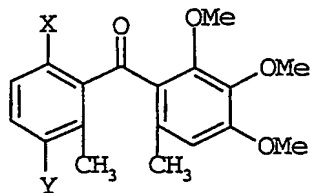
Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 7. November 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Schmidt C.

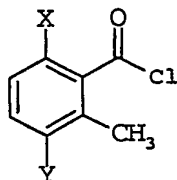
Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Benzophenonen der Formel I,



I

in der X Chlor, Hydroxy, Methoxy oder C₁-C₆-Alkylcarbonyloxy und Y Chlor oder Brom bedeuten können, durch Umsetzung von einem Säurechlorid der Formel II,



II

in der X und Y die obengenannte Bedeutung besitzen, mit 3,4,5-Trimethoxytoluol, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in Gegenwart

- eines Verdünnungsmittels ausgewählt aus der Gruppe: Chlorbenzol, Benzotrifluorid und Nitrobenzol und
- 0,01 bis 0,2 mol% bezogen auf das Säurechlorid eines Eisenkatalysators
- bei einer Temperatur, die zwischen 60°C und dem Siedepunkt des jeweiligen Verdünnungsmittels liegt, durchgeführt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Verdünnungsmittel Chlorbenzol eingesetzt wird.

3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass 3,4,5-Trimethoxytoluol ggf. im jeweiligen Verdünnungsmittel vorgelegt wird und das Säurechlorid einschließlich des Eisenkatalysators ggf. im jeweiligen Verdünnungsmittel zudosiert wird.

2

4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die bei der Reaktion entstehende Salzsäure durch Strippung mittels eines Inertgasstroms aus dem Reaktionsansatz entfernt wird.

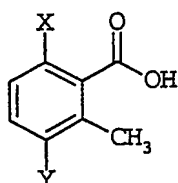
5

5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Verdünnungsmittel gegen Ende oder während des Verlaufs der Reaktion abdestilliert wird, und die verbleibende Produktschmelze in einem C₁-C₆-Alkohol zur Kristallisation gebracht wird.

10

6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Säurechlorid der Formel II durch Umsetzung einer Säure der Formel III,

15



III

20

in der X und Y die obengenannte Bedeutung besitzen, mit Thionylchlorid oder Phosgen gegebenenfalls in Gegenwart von Dimethylformamid, im gleichen Verdünnungsmittel hergestellt wird, das auch in der folgenden Friedel-Crafts Stufe eingesetzt wird.

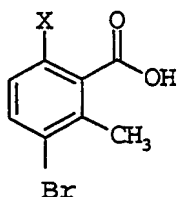
25

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass nach Bildung des Säurechlorids II zumindest ein Teil des Verdünnungsmittels mit überschüssigem Thionylchlorid abdestilliert und in den Prozess rückgeführt wird.

30

8. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Säure der Formel IIIa,

35



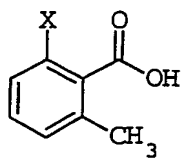
IIIa

40

durch Bromierung der Verbindung IV,

45

3



IV

5

10

mit elementarem Brom im gleichen Verdünnungsmittel hergestellt wird, das auch in den folgenden beiden Stufen verwendet wird.

15

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest ein Teil des Verdünnungsmittels und überschüssiges Brom am Ende der Bromierung abdestilliert und in den Prozess rückgeführt wird.

20

25

30

35

40

45

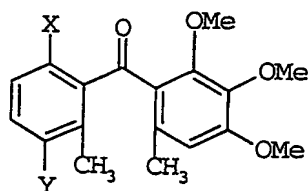
Verfahren zur Herstellung von Benzophenonen

Beschreibung

5

Verfahren zur Herstellung von Benzophenonen der Formel I,

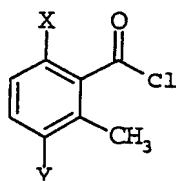
10



I

15 in der X Chlor, Hydroxy, Methoxy oder C₁-C₆-Alkylcarbonyloxy und Y Chlor oder Brom bedeuten können, durch Umsetzung eines Säurechlorids der Formel II,

20



II

25

in der X und Y die obengenannte Bedeutung besitzen, mit 3,4,5-Trimethoxytoluol, dadurch gekennzeichnet dass die Reaktion in Gegenwart

30 a) eines Verdünnungsmittels ausgewählt aus der Gruppe: Chlorbenzol, Benzotrifluorid und Nitrobenzol und

b) 0,01 bis 0,2 mol% bezogen auf das Säurechlorid eines Eisenkatalysators

35

c) bei einer Temperatur, die zwischen 60°C und dem Siedepunkt des jeweiligen Verdünnungsmittels liegt, durchgeführt wird.

Die Benzophenone der Formel I sind aus EP-A 897 904 bekannt. Die
40 Friedel-Crafts Acylierung wird hierbei mit stöchiometrischen Mengen Aluminiumchlorid oder Phosphorpentoxid durchgeführt. Als Verdünnungsmittel wurden Niedrigsieder wie Dichlormethan oder Benzol eingesetzt. Diese Verfahrensweise führt bei der technischen Realisierung zu zahlreichen Problemen. Insbesondere ist die wäßrige
45 Aufarbeitung und der Zwangsanfall großer Mengen aluminium- bzw. phosphorhaltigen Abwassers von Nachteil.

In der WO 01/51440 wird ein Verfahren zur Herstellung der Benzophenone I beschrieben, das in Gegenwart von Eisen(III)chlorid und beträchtlichen Mengen Graphit arbeitet. Als Verdünnungsmittel wird 1,2-Dichlorethan eingesetzt. Die Ausbeute an isoliertem Benzophenon beträgt lediglich ca. 72%. Außerdem erfordert die Abtrennung des Graphits einen zusätzlichen Filtrierschritt.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, ein wirtschaftliches und selektives Verfahren zur Herstellung der Benzophenone I zu entwickeln, das mit katalytischen Mengen eines Friedel-Crafts Katalysators auskommt und gleichzeitig hohe Raum/Zeit-Ausbeuten liefert.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass sich die im Stand der Technik vorhandenen Nachteile vermeiden lassen, wenn die Reaktion in Gegenwart

- a) eines Verdünnungsmittels ausgewählt aus der Gruppe: Chlorbenzol, Benzotrifluorid und Nitrobenzol und
- b) 0,01 bis 0,2 mol% bezogen auf das Säurechlorid eines Eisenkatalysators
- c) bei einer Temperatur, die zwischen 60°C und dem Siedepunkt des jeweiligen Verdünnungsmittels liegt, durchgeführt wird.

Als Eisenkatalysator werden in der Regel feingemahlene Eisenpulver oder Eisen(III)salze verwendet. Bevorzugt ist Eisen(III)oxid und besonders bevorzugt Eisen(III)chlorid.

Als Verdünnungsmittel kommen die hochsiedenden und unter den Reaktionsbedingungen inerten aromatischen Kohlenwasserstoffe: Chlorbenzol, Benzotrifluorid und Nitrobenzol in Frage. Besonders bevorzugt ist Chlorbenzol.

Die Verwendung eines höhersiedenden Verdünnungsmittels hat weiterhin den Vorteil, dass die bei der Reaktion entstehende Salzsäure mittels eines Inertgasstromes, der vorzugsweise durch die Reaktionsmischung geleitet wird, entfernt werden kann, ohne dass nennenswerte Verluste des Verdünnungsmittels entstehen. Anhand der Herstellungsbeispiele wird ersichtlich, dass durch die Inertgasstrippung die Reaktionszeiten drastisch reduziert werden können. Somit lassen sich selbst bei sehr geringen Katalysatormengen, von beispielsweise kleiner 0,1 mol%, Reaktionszeiten von unter 10 Stunden realisieren, ohne dass größere Ausbeuteverluste in Kauf genommen werden müssen. Als Inertgas kommen Edelgase wie Ar-

gon, Luft und vorzugsweise Stickstoff in Frage. Der Inertgasstrom wird vorzugsweise durch die Reaktionsmischung geleitet. Vorteilhaft ist es beispielsweise eine möglichst feine Verteilung der Gaspartikel in der Reaktionsmischung zu erzielen. Dies kann beispielsweise mittels einer Düse oder eines Blasenrings erfolgen, wobei diese Mittel vorteilhaft unterhalb des Rührers angebracht sind. Die durch den Reaktionsansatz geleitete Gasmenge richtet sich vor allem nach der Ansatzgröße. Pro mol Säurechlorid werden bis zu 5 l/h Inertgas eingeleitet.

10

Die Verwendung des erfindungsgemäßen Verdünnungsmittels hat weiterhin den Vorteil, dass die Friedel-Crafts Acylierung bei höheren Temperaturen durchgeführt werden kann, wodurch sich abermals die Reaktionszeiten reduzieren lassen. Im allgemeinen wird im Temperaturbereich von 60°C bis zum Siedepunkt des Verdünnungsmittels gearbeitet. Vorzugsweise im Temperaturbereich von 80 bis 150°C.

Der Eisenkatalysator wird in einem Molverhältnis von 0,01 bis 0,2 mol% bezogen auf das Säurechlorid eingesetzt. Vorzugsweise werden 0,03 bis 0,1 mol% des Katalysators verwendet.

Weiterhin wird das 3,4,5-Trimethoxytoluol in der Regel in Bezug auf das Säurechlorid in einem Molverhältnis von 1 bis 3 eingesetzt. Vorzugsweise wird ein leichter Überschuss von 1,05 bis 1,4 Moläquivalenten des 3,4,5-Trimethoxytoluols verwendet.

In einer bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens wird das 3,4,5-Trimethoxytoluol ggf. im Verdünnungsmittel vorgelegt und der Eisenkatalysator und das Säurechlorid ggf. im Verdünnungsmittel innerhalb von 0,5 bis 20 Stunden, vorzugsweise 4 bis 6 Stunden abhängig von der gewählten Reaktionstemperatur zudosiert. Der Eisenkatalysator wird vorzugsweise im Säurechlorid gelöst zudosiert.

35

Die umgekehrte Fahrweise (Dosierung des 3,4,5-Trimethoxytoluols) hat als Eintopfvariante apparatetechnische Vorteile, wenn bereits das Säurechlorid im gleichen Reaktionsgefäß hergestellt wurde. Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, führt diese Fahrweise zu einer etwas geringeren Selektivität und Ausbeute bei sonst gleicher Fahrweise.

In der Regel wird der Reaktionsansatz nach beendeter Dosierung noch bis zu 20 Stunden und vorzugsweise 2 bis 4 Stunden nachgerührt. Die Nachrührzeit kann in der Regel verkürzt werden, wenn das Lösungsmittel und ggf. überschüssiges 3,4,5-Trimethoxytoluol am Ende der Friedel-Crafts Acylierung destillativ entfernt wird.

Mit der Destillation kann bereits begonnen werden, wenn nur ein Teilumsatz erzielt wurde. Die Destillationszeit kann genutzt werden um den Umsatz zu vervollständigen.

- 5 Die destillative Abtrennung des Verdünnungsmittels ist die bevorzugte Aufarbeitungsvariante. Als Destillationssumpf verbleibt im Reaktionskessel eine Schmelze des gewünschten Benzophenons, die mit einem C₁-C₆-Alkohol vorzugsweise Methanol zur Kristallisation gebracht werden kann. Oft kann es von Vorteil sein, dem Alkohol
- 10 geringe Mengen Wasser zuzusetzen, um die Eisensalze vollständig zu lösen.

- Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich insbesondere zur Herstellung von 5-Bromo-2',6-dimethyl-2,4',5',6'-tetramethoxybenzophenon. Ferner lassen sich beispielsweise nach dem erfindungsgemäßen Verfahren: 2,5-Dichloro-2',6-dimethyl-4',5',6'-trimethoxybenzophenon, 5-Chloro-2',6-dimethyl-2-hydroxy-4',5',6'-trimethoxybenzophenon oder 5-Bromo-2',6-dimethyl-2-hydroxy-4',5',6'-trimethoxybenzophenon herstellen. Im Falle der beiden letztgenannten
- 20 Verbindungen kann es ratsam sein, die freie Hydroxygruppe in 2-Stellung in Form einer C₁-C₆-Alkylcarbonyloxy-Gruppe zu schützen und nach Beendigung der Friedel-Crafts Acylierung wieder abzuspalten.

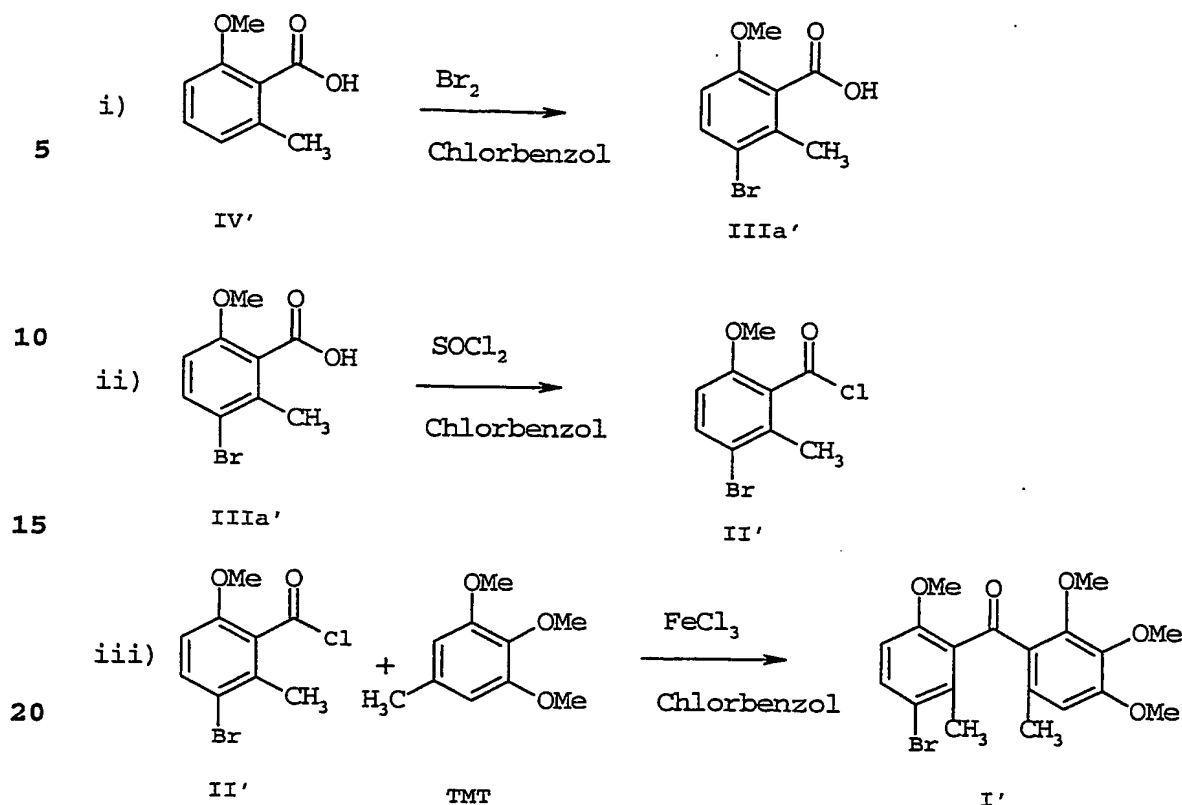
- 25 Das erfindungsgemäße Verfahren hat weiterhin den Vorteil, daß die Herstellung des Säurechlorids II und auch die Bromierung zur Säure IIIa im gleichen Verdünnungsmittel wie die Friedel-Crafts Acylierung durchgeführt werden können. Wie in Schema 1 am Beispiel der Herstellung des

30

35

40

45



5-Bromo-2',6-dimethyl-2,4',5',6'-tetramethoxybenzophenons (I')
 25 gezeigt, lassen sich (i) die Bromierung der 2-Methoxy-6-methylbenzoesäure IV' zur 5-Brom-2-methoxy-6-methylbenzoesäure IIIa',
 (ii) die anschließende Umsetzung zum Säurechlorid II' und schließlich (iii) die Friedel-Crafts Acylierung zum Benzophenon I' allesamt in Chlorbenzol durchführen. Abhängig von der Dosier-
 30 reihenfolge in der Friedel-Crafts Stufe können somit alle drei Reaktionsschritte in einer Eintopfvariante zusammengefasst werden.

Die höheren Siedepunkte des Verdünnungsmittels im erfindungsgemä-
 35 ßen Verfahren erlauben es weiterhin, die Einsatzstoffe Brom im Bromierungsschritt, Thionylchlorid (Phosgen) in der Säurechloridstufe und 3,4,5-Trimethoxytoluol in der Friedel-Crafts Stufe, die vorzugweise jeweils im Überschuß eingesetzt werden, destillativ abzutrennen und in den jeweiligen Prozeß (i bis iii) wieder rück-
 40 zuführen. Werden Benzotrichlorid oder Chlorbenzol als Verdünnungsmittel eingesetzt, so gelingt es in der Friedel-Crafts Stufe aufgrund der Siedepunktunterschiede (iii) destillativ ein Verdünnungsmittel zu erhalten, das frei von 3,4,5-Trimethoxytoluol ist und deshalb unmittelbar in die Bromierungsstufe (i) rückgeführt
 45 werden kann.

6

Die Bildung des Säurechlorids (Stufe ii) lässt sich wie in der Literatur im einzelnen beschrieben bewerkstelligen. Als Chlo-
rierungsmittel werden in der Regel Thionylchlorid oder Phosgen
eingesetzt. Die Reaktionstemperatur beträgt üblicherweise von
5 Raumtemperatur bis 80°C.

Die Bromierung (Stufe i) kann wie in der Literatur beschrieben
durchgeführt werden. Die Reaktion kann entweder in Gegenwart vor-
zugsweise jedoch ohne Säurekatalyse durchgeführt werden. Die Re-
10 aktionstemperatur beträgt im allgemeinen 0 bis 80°C.

Verfahrensbeispiele

Beispiele 1 bis 7

15

Allgemeine Verfahrensvorschrift zur Herstellung von 5-Bromo-
2',6-dimethyl-2,4',5',6'-tetramethoxybenzophenons (I') ausgehend
von 5-Brom-2-methoxy-6-methylbenzoesäurechlorid (II')

- 20 Eine Lösung von 1047 g (3,973 mol) 5-Brom-2-methoxy-6-methylben-
zoesäurechlorid in 1715 g Chlorbenzol wurden mit 0,72 g (0,0044
mol) (Beispiele 1 bis 4 und 7) bzw. 0,36 g (0,0022 mol) (Beispiel
5) bzw. 0,18 g (0,0011 mol) (Beispiel 6) wasserfreiem Eisen-
(III)chlorid versetzt und zu einer Lösung von 868,7 g (4,768 mol)
25 3,4,5-Trimethoxytoluol in 467,8 g Chlorbenzol bei der in der
Tabelle angegebenen Reaktionstemperatur während 4 h dosiert. An-
schließend wurde das Reaktionsgemisch 2 h bei Reaktionstemperatur
nachgerührt. Zur Entfernung der entstandenen HCl wurde während
der Dosier- und Nachrührzeit ein konstanter Stickstoffstrom durch
30 das Reaktionsgemisch geleitet (der jeweilige Volumenstrom kann
der Tabelle entnommen werden). Anschließend wurde das Chlorbenzol
bei 80 mbar und Temperaturen von 80-105°C abdestilliert. Reinheit
und Ausbeute der rohen Produktschmelze wurden vor Kristallisation
mittels quantitativer HPLC analysiert (Ergebnisse siehe Tabelle).
35
- Zur Kristallisation des 5-Bromo-2',6-dimethyl-2,4',5',6'-tetrame-
thoxybenzophenons (I') wurden 4900 g Methanol bei 50°C vorgelegt
und die 105°C heisse Schmelze eingetragen. Die Kristallisation er-
folgte durch Abkühlung mittels einer Temperaturrampe bis auf -5°C.
- 40 Die Titelverbindung wurde durch Zentrifugation isoliert, auf der
Zentrifuge mit Methanol gewaschen und getrocknet.

	Ver- such	Mol- prozent FeCl ₃	N ₂ -Strom	Reaktions- temperatur	Umsatz nach 6 h	Selektiv ität	Ausbeute nach Dest.
	1	0,11	10 l/h	80°C	76,7 %	99,3 %	97,4 %
5	2	0,11	10 l/h	100°C	90,4 %	99,3 %	97,5 %
	3	0,11	5 l/h	120°C	96,0 %	98,9 %	98,3 %
	4	0,11	10 l/h	145°C	100,0 %	97,8 %	97,5 %
	5	0,06	10 l/h	145°C	99,5 %	99,4 %	99,0 %
10	6	0,03	10 l/h	145°C	99,3 %	99,2 %	98,9 %
	umgekehrte Dosierreihen- folge						
15	7	0,11	10 l/h	145°C	100,0 %	89,4 %	89,4 %

Beispiel 8

Herstellung von 5-Bromo-2',6-dimethyl-2,4',5',6'-tetramethoxyben-
20 zophenons (I') ausgehend von 2-Methoxy-6-methylbenzoesäure (IV')

(i) Herstellung von 5-Bromo-2-methoxy-6-methylbenzoesäure (IIIa')

700 g (4,212 mol) 2-Methoxy-6-methylbenzoesäure (IV') wurden in
25 2343,5 g Chlorbenzol suspendiert und anschließend 707,2 g (4,423
mol) elementares Brom bei einer konstanten Innentemperatur von
15°C innerhalb von 3 h zugetropft. Danach wurde 2 h bei 35°C ge-
rührt. Anschließend wurden 628,7 g Chlorbenzol bei einer Innen-
temperatur von 77-82°C und 200 mbar abdestilliert, wobei das über-
30 schüssige Brom und HBr ebenfalls aus dem Reaktionsgefäß entfernt
wurden. Das bromhaltige Chlorbenzoldestillat konnte nach Analyse
des Bromgehalts ohne Ausschleusung im nächsten Ansatz wieder ein-
gesetzt werden. Die dort einzusetzende Menge an Brom konnte ent-
sprechend reduziert werden.

35

Die Zusammensetzung der Rohmischung wurde per quantitativem HPLC
ermittelt. Erhalten wurden 980,5 g (4,0 mol = 95% Ausbeute) einer
Suspension von IIIa' in Chlorbenzol. Die Selektivität der Bromie-
rung ist hoch. Das Verhältnis von 5-Brom- zu 3-Bromverbindung
40 liegt bei >500:1.

(ii) Herstellung von 5-Bromo-2-methoxy-6-methylbenzoylchlorid
(II')

45 Die unter (i) erhaltene Suspension wurde durch Zugabe von 754,8 g
Chlorbenzol verdünnt und auf eine Temperatur von 50°C abgekühlt.
Dann wurden 0,95 g (0,013 mol) Dimethylformamid zugegeben und an-

schließlich 528,8 g (4,445 mol) Thionylchlorid bei einer Innentemperatur von 50°C innerhalb von 1,5 h zudosiert. Schließlich wurde bei 50°C weitere 1,5 h nachgerührt. Danach wurden 754,8 g Chlorbenzol bei einer Innentemperatur von 83-90°C bei 200 mbar abdestilliert, wobei auch überschüssiges Thionylchlorid und restliche Salzsäure und Schwefeldioxid aus dem Reaktionsgemisch entfernt wurden. Das Thionylchlorid-haltige Chlorbenzoldestillat konnte nach Analyse des Thionylchloridgehalts ohne Ausschleusung im nächsten Ansatz wieder verwendet werden. Die dort einzusetzende Menge an Thionylchlorid konnte entsprechend reduziert werden.

Der Wertgehalt des Destillationssumpfes wurde mittels quantitativer HPLC ermittelt. Erhalten wurden 1047 g (3,973 mol = 99,5% Ausbeute) 5-Brom-2-methoxy-6-methylbenzoylchlorid als Lösung in Chlorbenzol.

iii) Herstellung von 5-Bromo-2',6'-dimethyl-2,4',5',6'-tetramethoxybenzophenons (I')

Die Herstellung erfolgte analog den Beispielen 1 bis 7 ebenfalls in Chlorbenzol. Ausbeute und Reinheit der gebildeten Produkte können der Tabelle entnommen werden.

25

30

35

40

45

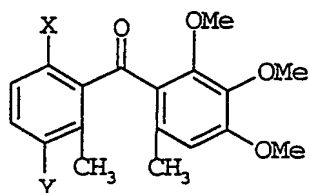
Verfahren zur Herstellung von Benzophenonen

Zusammenfassung

5

Verfahren zur Herstellung von Benzophenonen der Formel I,

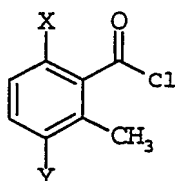
10



I

15 in der X Chlor, Hydroxy, Methoxy oder C₁-C₆-Alkylcarbonyloxy und Y Chlor oder Brom bedeuten können, durch Umsetzung von einem Säurechlorid der Formel II,

20



II

25 in der X und Y die obengenannte Bedeutung besitzen, mit 3,4,5-Trimethoxytoluol, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in Gegenwart

30 a) eines Verdünnungsmittels ausgewählt aus der Gruppe: Chlorbenzol, Benzotrifluorid und Nitrobenzol, und

b) 0,01 bis 0,2 mol% bezogen auf das Säurechlorid eines Eisenkatalysators,

35 c) bei einer Temperatur, die zwischen 60°C und dem Siedepunkt des jeweiligen Verdünnungsmittels liegt, durchgeführt wird.

40

45